

ANTI-ALCOHOLIC DISEASE COMPOSITION

Veröffentlichungsnr. (Sek.) JP63054320
Veröffentlichungsdatum : 1988-03-08
Erfinder : MOTA KAZUNORI; others: 02
Anmelder : AJINOMOTO CO INC
Veröffentlichungsnummer : JP63054320
Aktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) JP19860199448 19860826
Prioritätsaktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert)
Klassifikationssymbol (IPC) : A61K31/195
Klassifikationssymbol (EC) :
Korrespondierende Patentschriften JP1734133C, JP4020409B

Bibliographische Daten

PURPOSE: To obtain a food or drug composition having anti-alcoholic disease action, containing alanine and glutamine in specific molar ratio.

CONSTITUTION: The aimed substance containing alanine and/or a salt thereof and glutamine and/or a salt thereof in a molar ratio of 1: >=0.001, preferably 1:0.005-0.5. A material in an oral or parenteral form can be provided as a drug and the total weight ratio of alanine, glutamine and/or salts thereof is 0.01-100wt%. A high protein material of a relish taken with SAKE, high fat material, seasoning or drink can be provided as a food form and the total weight ratio of alanine, glutamine and/or salts thereof are 0.01-10wt%.

Daten aus der **esp@cenet** Datenbank - - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-54320

⑪ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/195

識別記号

ACS
ADR

庁内整理番号

7330-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)3月8日

// C 07 C 101/08

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 抗アルコール症組成物

⑮ 特 願 昭61-199448

⑯ 出 願 昭61(1986)8月26日

⑰ 発 明 者 馬 渡 一 徳 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
研究所内⑱ 発 明 者 今 野 正 良 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
研究所内⑲ 発 明 者 鳥 居 邦 夫 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社中央
研究所内

⑳ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号

明 細 書

1. 発明の名称

抗アルコール症組成物

2. 特許請求の範囲

アラニン及び／若しくはその塩とグルタミン及び／若しくはその塩とを1:0.001以上のモル濃度比で含有することを特徴とする抗アルコール症組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は抗アルコール症作用を有する食品又は医薬組成物に関する。

〔従来の技術〕

アルコールは主として肝臓で代謝されるため、長期にわたり多量のアルコールを摂取した場合には脂肪肝、肝繊維症あるいは肝硬変等、主として肝臓に障害が認められる。

このようなアルコール性肝障害を軽減し、若しくは治療する目的でプロトポルフィリン系製剤、グルクロン酸製剤等並びに、アルギニン塩酸塩等

のアミノ酸製剤などが従来用いられてきた。

アミノ酸としてはこの他、アラニンとオルニチンの同時投与が、急性エタノール中毒マウスに対し、強い救命効果をもたらしことが認められている。(特開昭61-50917)

〔発明が解決しようとする問題点〕

従来までのアルコール症の改善では、主として肝障害、特に肝実質細胞の障害を防ぐことに主眼がおかれていた。しかしながらアルコールに起因する症状は多様である。特に肝障害が惹起されない量のアルコールでも、ヒトにおいて低血糖や行動抑制がもたらされる。

そこで本発明では行動を指標とし、アルコール症の改善に効果的である物質の検索を目的とした。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、ラットにアルコールを投与した場合、種々の血漿アミノ酸のうち、アラニン及びグルタミン濃度が著減することを認めている。またラットの飼料に粉末アルコールを混与し、長期間与えた実験では、脱毛と体重減少が認められた。

そこで種々のアミノ酸溶液を選択摂取させると、アラニンおよびグルタミンを多量に摂取し、これらのアミノ酸の摂取に伴ない、脱毛の治癒及び体重減少の改善が認められた。

そこで溶液由来にてラットが1日に摂取した量とほぼ同等量であるアラニンおよびグルタミンをあらかじめ経口投与し、その後アルコールを腹腔内投与したところ、アラニンおよびグルタミン混合物にすぐれたアルコール症改善効果が認められた。即ち、アラニンとグルタミン投与により、アルコールに起因する行動抑制が改善され、血中アルコールの除去が促進され、一方、アラニンおよびグルタミン混合物と等量量の輸液組成アミノ酸混合物投与群では、このような効果は認められず、アラニン・オルニチン混合物(特開昭61-50917)投与の場合と比較しても良好な効果が認められた。

アラニンとグルタミンとの併用比率は、例えば、アラニンの投与量に応じ、その最適比率が異なり、効果も変化するが、概してアラニンとグルタミンとの併用比率は、モル濃度比でアラニンに対しグ

ルタミンが1/1000倍モル以上である。アラニンに対するグルタミンの量の上限はないが、アラニンの投与量を一定にした場合、グルタミンの併用投与量が増大しても、効果の比例的増大はみられず、逆に官能面、経済面でマイナスの効果を生ずる。従って、主として、官能及び経済的理由により、グルタミンのアラニンに対する併用比率の上限は10倍モルである。一方、アラニンに対するグルタミンの併用比率の下限は少量のグルタミンの併用でも効果を奏するが、1/1000倍モルを下回ると、ほとんどその効果は期待できなくなる。従って、アラニンとグルタミンの併用比率は、モル濃度比で、好ましくは1:0.001~10であり、至適には1:0.05~0.5である。

アラニン及びグルタミンは、生体内でアラニン又はグルタミンとして有効に作用すれば、塩酸又はその他の誘導体であっても使用できる。

本発明の組成物は、医薬又は食品の形態で提供できる。医薬は、経口的に又は非経口的に適用され得る。

本発明の医薬が提供される形態としては、経口投与用には、例えば、散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、液剤等、非経口投与用には例えば、懸濁液、液剤、乳剤、アンプル及び注射液等が挙げられ、或いは、これらを組合せた形態でも提供できる。組合せ得る希釈剤としては、固体、半固体及び液体のいずれでもよく、例えば、水、セラチン、糖類、澱粉類、脂肪酸、その塩、アルコール、油脂、タルク、生理食塩水等又はこれらの2種以上の組合せが挙げられる。本発明医薬におけるアラニン、グルタミン及び/又はそれらの塩の総重量が占める比率は、一般に0.01~100重量%である。

一方、本発明組成物は、食品として極めて有効に提供し得る。好ましい食品の形態としては、アルコール類と同時に、或いは相前後して摂取される食品であり、具体的には、くんせい、サキイカ、塩カラ、カラスミ、イクラ、明太子、タラ子、キャビア、フォアグラ、腐乳、豆腐、チーズ、ポテトチップ、米菓、豆菓子その他のいわゆる酒の肴

つまみ類として常用される高蛋白質系食品、高油脂系食品、高澱粉質系食品の類、或いは、焼肉のタレ、刺身醤油、湯豆腐・冷奴のタレ、ドレッシング・マヨネーズ等のソース類、ラー油、食酢、食卓塩等の調味料、更に、日本酒、ビール、焼酎、ワイン、ウィスキー、ブランデー、老酒、ジン、ラム、カンパリ、ヴェルモット、各種のカクテル類等のアルコール飲料・スポーツドリンク、トマトジュースその他のジュース、コーラ等のソフトドリンク類などが挙げられる。

本発明の食品におけるアラニン、グルタミン及び/又はそれらの塩の総重量の占める比率は、一般に0.01~10%である。官能面で、本発明のアミノ酸の高濃度での使用が好ましくない場合、例えば、比較的高融点の油脂、蛋白、澱粉等でカプセル化して用いる、或いは、マスキング剤を併用する等の方法の採用が好ましい。

尚、本発明組成物は、アラニン及びグルタミンを必須の有効成分として含有するが、その他のアミノ酸類の共存は、本発明の目的を逸脱しない限

り、可能なことはいうまでもない。

以下、実験例により本発明を更に説明する。

(実験例 - I)

S D系雄性ラット(9 W令、体重360~400g) 6匹を用い、暗期12時間絶食後、鎖骨下静脈より採血を行ない、その後10% EtOH生理食塩水溶液を投与(4.2gアルコール/kg体重、i.p.)した。アルコール投与後8時間目に再び鎖骨下静脈より採血を行ない、アルコール投与前及び投与後の血漿アミノ酸濃度を測定し、比較した。芳香族アミノ酸(Tyr, Phe, Trp)及び分岐鎖アミノ酸(Ile, Leu, Val)の血漿濃度にはアルコール投与による著明な変動が認められなかった。しかし糖原性アミノ酸のうちGlyの血漿濃度はアルコール投与により上昇し、逆にAla, Gln濃度はアルコール投与前値の約1/2迄減少した。(表2)

(実験例 - II)

初体重120gのS D系雄性ラット6匹に4.2%アルコール食を供与し、200日間飼育した。実験食供与開始後60日目より3例の動物に脱毛

が認められたため、実験動物を2区に別け、それぞれ正常動物区(n=3)および脱毛動物区(n=3)に12種類のアミノ酸溶液を供与した。溶液供与開始後10日目、正常区ではAlaおよびGln溶液に対する強い嗜好性が認められた。これに対し脱毛区の10日目では、Alaに対する嗜好性は認められず、体重は漸減し、3例中1例は死亡した。その後脱毛動物も正常動物と同様にAlaを嗜好し、Ala摂取とともに体重減少は改善し、脱毛は治癒した。溶液供与開始後140日目、実験終了時に至る迄AlaおよびGlnに対する嗜好性は持続し、そのモル比は5:1であった。

(実験例 - III)

S D系雄性ラット(10週令)40匹を用い、同腹ラットが各群に均等に分配されるよう5群(n=8)を構成し、回転車付ケージ(回転車の回転数はフォトセンサ及びコンピュータにより記録される)にて飼育した。回転車における各動物の走行距離が一定となるまで8週間予備飼育を行ない、その後実験を開始した。アルコール投与前

12~3時間、絶食を行ない、その後2時間給餌を行なった(CRF-1粉末食)。対照Ⅱ群はアルコール非投与の対照とし、他の群には10% EtOH生理食塩水を投与(4.2gアルコール/kg体重、i.p.)した。アルコール投与前1時間に対照Ⅰ群及び対照Ⅱ群には溶媒である0.7%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液をp.o.投与し、1群にはAlaおよびGln(モル比5:1)、2群にはAlaおよびOrn(モル比5:1)、3群には輸液組成のアミノ酸混合物(EDと略、組成を表1に示す)をCMC懸濁溶液にて等量投与(602mg/kg体重; 実験1にて各動物が1日に選択摂取したAlaとGlnの総量)を投与(p.o.)した。アルコール投与後14時間後に採血を行ない、血漿アルコール濃度と血糖値を測定した。尚、アルコール投与前及び投与後の回転車における走行距離をモニターし、アルコール負荷に起因する行動の抑制に対する各アミノ酸混合物の改善効果を比較した。

アルコール投与後14時間後の血漿アルコール濃度はAla・Gln群が最も低値を示し、次いでAla・

Orn、ED群の順で対照Ⅰ群と比較し、低値を示した。(表4)

アルコール投与後の血糖値(対照Ⅰ群)はアルコール無投与の場合と比較して著減する(対照Ⅱ群)。ED群の血糖値もほぼ対照群と同水準まで低下したが、Ala・Gln群及びAla・Orn群の血糖値はアルコール無投与の場合(対照Ⅱ群)に近い水準まで改善された。

アルコールに起因する著しい行動抑制はアルコール投与後1日にわたって認められ、回転車における走行量はアルコール無投与の場合に比し、92~97%程度抑制された。その後2日目以降より抑制が改善され、特にAla・Gln群ではAla・Orn群、ED群、対照Ⅰ群と比較し、著しい抑制改善効果が認められた。

表1 輸液組成のアミノ酸混合物(ED)の組成

	(%)
L-Ile	4.5
L-Leu	6.4
L-Lys·HCl	6.3
L-Met	4.6
L-Phe	6.2
L-Thr	3.7
L-Trp	1.1
L-Val	5.0
L-Ala	6.4
L-Arg·HCl	8.0
L-Asp·Na·H ₂ O	6.2
L-Asp·Mg	7.3
L-Gln	13.7
Gly	3.6
L-His·HCl·H ₂ O	3.5
L-Pro	4.5
L-Ser	8.2
L-Tyr	0.8
Total	100.0

表2 EtOH投与後の血漿アミノ酸濃度($\mu\text{moles/ml}$)

	EtOH投与直前	EtOH投与後 5 hr
Gly	0.145 \pm 0.020	0.236 \pm 0.069
Gln	0.520 \pm 0.042	0.261 \pm 0.072
Ala	0.521 \pm 0.052	0.204 \pm 0.081
Val	0.282 \pm 0.024	0.240 \pm 0.017
Ile	0.137 \pm 0.016	0.124 \pm 0.010
Leu	0.158 \pm 0.014	0.172 \pm 0.006
Tyr	0.082 \pm 0.008	0.063 \pm 0.004
Phe	0.059 \pm 0.011	0.074 \pm 0.007
Trp	0.079 \pm 0.016	0.060 \pm 0.010

表3 [1日あたりの溶液摂取量]

	(ml/rat/day)		
	脱毛区 (10日目)	正常区 (10日目)	正常区 (140日目)
200 mM L-Gln	29	28	14
50 mM L-His	0	0	0
35 mM L-Val	0	0	0
50 mM L-Arg	3	1	5
400 mM L-Thr	0	1	3
45 mM L-Phe	1	0	0
150 mM L-Glu·Na	0	2	4
200 mM L-Ser	2	0	1
400 mM L-Lys·HCl	0	2	1
150 mM L-Met	1	0	1
500 mM L-Ala	0	32	29
500 mM Gly	0	0	4

表4

EtOH投与後14時間目の血中EtOH濃度及び血糖値

	Ala-Gln	Ala·Orn	ED	対照(I)	対照(II)
EtOH濃度(%)	0.075	0.082	0.109	0.123	—
血糖値	178	178	134	136	200

EtOH投与後回転車走行量(m)

	Ala-Gln	Ala·Orn	ED	対照(I)	対照(II)
1日目	160	100	116	61	2133
2日目	1838	974	1004	501	2746

特許出願人 味の素株式会社